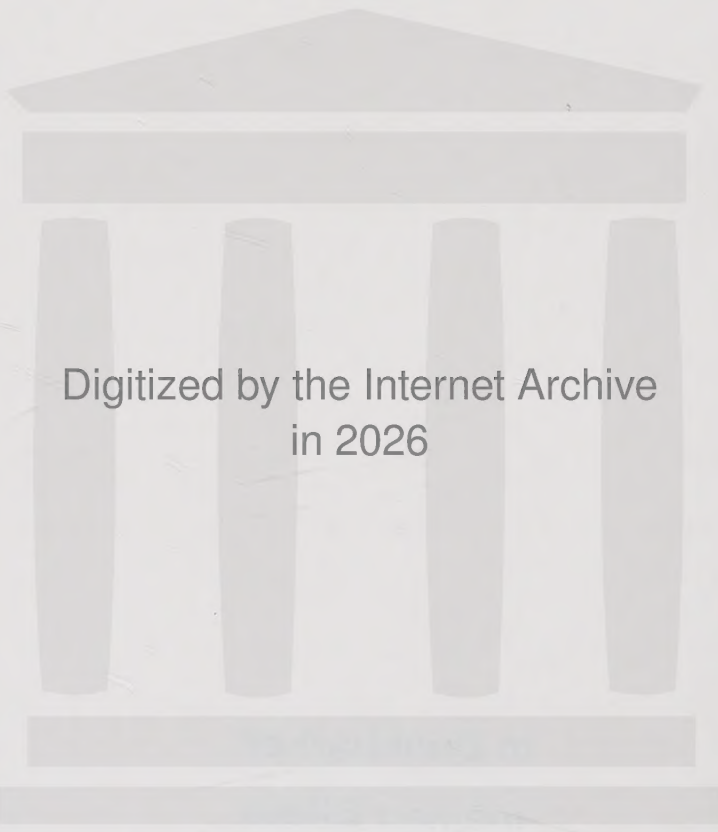


BETA-1 GLYKOPROTEIN (SP-1) UND HUMANCHORION-
GONADOTROPIN (HCG) IN DER BEDROHTEN FRÜHSCHWANGERSCHAFT

Karl S t e r z i k

1981

**In Dankbarkeit
meinen Eltern
gewidmet**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548318_0016

Aus der Frauenklinik der Universität München
im Klinikum Großhadern
(Direktor: Prof. Dr. K. Richter)

BETA-1 GLYKOPROTEIN (SP-1) UND HUMANCHORION-
GONADOTROPIN (HCG) IN DER BEDROHTEN FRÜHSCHWANGERSCHAFT

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl S t e r z i k

aus

Augsburg

München 1981



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.81

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Allgemeine Einführung	1
1.2. Funktionelle Beurteilung der gestörten Frühschwangerschaft	1
1.3. Abortus imminens	2
1.3.1. Mögliche Ursachen	2
1.3.2. Symptomatik, Diagnose	2
1.4. Extrauterin gravidität	3
1.4.1. Definition der Extrauterin gravidität	3
1.4.2. Ursachen, Häufigkeit, Symptome der Extrauterin gravidität	3
1.4.3. Diagnostische Möglichkeiten	3
1.5. Charakterisierung des schwangerschafts- spezifischen Proteins Beta 1-Glykoprotein SP-1	5

2.	PATIENTENGUT, MATERIAL UND METHODIK	7
2.1.	Patientengut	7
2.2.	Methodik und Material	7
2.2.1.	Serumproben	7
2.2.2.	HCG-Radioimmunoassay	8
2.3.	SP-1 Enzymimmunoassay	9
2.3.1.	Testprinzip	9
2.3.2	Probenmaterial	10
2.3.3.	Testdurchführung	10
2.3.4.	Auswertung	12
3.	ERGEBNISSE	13
3.1.	Meßergebnisse der Serumproben normaler Schwangerschaften	13
3.2.	Meßergebnisse der Serumproben von Schwangeren mit Abortus imminens und erhaltener Schwangerschaft	13
3.3.	Meßergebnisse der Serumproben von Schwangeren mit Abortus imminens und nachfolgender Ausstoßung des Feten	13
3.4.	Meßergebnisse der Serumproben von Schwangeren mit der Verdachtsdiagnose Extrauterin gravidität	14

4.	DISKUSSION	15
	4.1. Abortus imminens	15
	4.2. Extrauterin gravidität	18
5.	ZUSAMMENFASSUNG	21
6.	LITERATURVERZEICHNIS	23

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeine Einführung

Die Diagnose Abortus imminens und vor allem Extrauteringravidität kann in vielen Fällen durch die klinische Untersuchung allein nicht sicher gestellt werden. Es bedarf zusätzlicher diagnostischer Maßnahmen, die einerseits nicht invasiv und andererseits invasiv sein können.

Zweifellos hat die Einführung der Ultraschalltechnik die Bedeutung der biochemischen Parameter zur Überwachung und Verlaufsbeobachtung der bedrohten Frühschwangerschaft und Risikoschwangerschaft in den Hintergrund gedrängt. Dies nicht zuletzt deshalb, da es einerseits divergierende Aussagen über die Treffsicherheit der serologischen Parameter gibt und andererseits diese Untersuchungen labortechnisch aufwendig und zeitraubend sind (21).

1.2. Funktionelle Beurteilung der gestörten Frühschwangerschaft

Zur funktionellen Beurteilung der gestörten Frühschwangerschaft lassen sich folgende Parameter heranziehen: HCG im Serum und Urin, HPL, Progesteron und Östriol; wobei lediglich HCG und Progesteron von Bedeutung sind. Ich beziehe mich hierbei insbesondere auf die Untersuchungen von GERHARD und RÜHNERBAUM (21), die dies anhand großer Fallzahlen überprüfen und nachweisen konnten. Bei anderen Formen der gestörten Frühschwangerschaft,

wie der Extrauteringraviddität, hat bisher nur die radioimmunologische HCG-Bestimmung Bedeutung erlangt (17, 40, 52). Ziel unserer Untersuchungen war es, mit einem dem HCG als placentarem Protein vergleichbaren Parameter zu überprüfen, ob sich bei einer Vereinfachung der Messung vergleichbare Ergebnisse erzielen lassen.

1.3. Abortus imminens

Abortus imminens ist eine häufige Ursache zur stationären Aufnahme im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft.

1.3.1. Mögliche Ursachen

Folgende Ursachen werden angenommen:

1. Materne: z.B. Uterusanomalien, Uterustumoren, Endometriumdefekt.
2. Fetoplazentare: Chromosomenaberrationen, Trophoblastenanomalien.
3. Spermatogene: z.B. genetischer Defekt, Spermienanomalien.
4. Iatrogene: ionisierende Strahlen, Medikamente

1.3.2. Symptomatik, Diagnose

Folgende gemeinsame Charakteristika können auftreten:

Leichte bis mäßige, schmerzlose Blutung, Uterusgröße entspricht der Schwangerschaftsdauer, Muttermund geschlossen. Eine Prognose über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft beim Auftreten die-

ser Symptome kann nicht abgegeben werden. Ein positiver Schwangerschaftstest (z.B. Pregnostikon-Test) ist nicht beweisend für eine intakte Schwangerschaft, da es sich einerseits um eine semi-quantitative Bestimmungsmethode handelt und es andererseits - bedingt durch die Halbwertszeit von HCG (20 - 30 Std.) - zu einer Verzögerung im Absinken des HCG-Spiegels kommt. Die sicherste Methode zur prognostischen Beurteilung des Abortus imminens stellt die Ultraschalltechnik dar. Bereits ab der 8. Schwangerschaftswoche können mit großer Sicherheit fetale Bewegungen und Herzaktionen festgestellt und Größenbestimmungen durchgeführt werden. Lassen sich die angeführten Parameter nicht mehr nachweisen, so kann davon ausgegangen werden, daß die Schwangerschaft nicht intakt ist.

1.4. Extrauterin gravidität

1.4.1. Definition der Extrauterin gravidität

Unter Extrauterin gravidität versteht man Fixation und Entwicklung eines befruchteten Eies außerhalb des Cavum uteri.

1.4.2. Ursachen, Häufigkeit, Symptome

Häufige Ursache der ektopen Schwangerschaft ist eine in der Tube verzögerte Eipassage. Das Hindernis kann anatomischer oder funktioneller Art sein.

Angaben über die Häufigkeit der Extrauterin gravidität sind sicherlich nicht genau, da eine unbekannte Anzahl von ektopen Schwanger-

schaften klinisch uncharakteristisch verläuft. Die Schwangerschaftsprodukte gehen vorzeitig zugrunde. Der klinische Verlauf und damit einhergehende Symptome hängen vom Implantationsort und Alter der Schwangerschaft ab.

1.4.3. Diagnostische Möglichkeiten

In einem hohen Prozentsatz der Fälle sind Anamnese und klinische Parameter uncharakteristisch. Gleiches ist von den Ergebnissen verschiedener diagnostischer Verfahren zu sagen, wobei wir, wie eingangs schon erwähnt, invasiv und nicht invasiv unterscheiden müssen. Unter den verschiedenen nicht invasiven Methoden können der Nachweis von HCG im Harn und Serum mit Hilfe immunochemischer und radioimmunologischer Methoden und Ultraschalluntersuchung einen Hinweis auf das Vorhandensein einer ektopen Gravidität geben. Curettage, Douglaspunktion, Laparoskopie und Culdoskopie, sowie Coeliotomie und Laparotomie stellen invasive Methoden dar und sind aus diesem Grunde sicherlich nicht willkürlich zu Diagnosezwecken einzusetzen, stellen aber nach dem derzeitigen Stand letztendlich häufig als letztes diagnostisches Verfahren zur Verfügung.

Der Klärung der Frage, ob die Bestimmung von SP-1 mittels eines Enzymimmunoassay ein verlässlicher, zusätzlicher, diagnostischer Parameter in der Diagnostik der Extrauteringravidität ist, war ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit.

1.5. Charakterisierung des schwangerschaftsspezifischen Proteins Beta 1-Glykoprotein (SP-1) *

1971 hat Bohn ein Glykoprotein nachgewiesen, das bei der Elektrophorese in der Nähe der Auftragsstelle bleibt und somit den Beta 1-Globulinen zuzurechnen ist (7).

Das Molekulargewicht dieses Proteins wird von Bohn mit 90 000 angegeben. Der Kohlenhydratanteil beträgt 28,1 %. Es hat eine Halbwertszeit im mütterlichen Serum von 30 - 40 Stunden (nach Tatra 34 Stunden) (60).

Als Bildungsort wird von Bohn der Synzytiotrophoblast angegeben. Über die Funktion des SP-1 ist bisher nur wenig bekannt. Für den Erhalt der Schwangerschaft scheint es jedoch unentbehrlich zu sein. Im Tierversuch beendeten passiv gegen SP-1 immunisierte Affen in 8 von 10 Fällen die Schwangerschaft vorzeitig (10). Weiterhin werden Wechselbeziehungen zwischen SP-1 und dem Kohlenhydratmetabolismus diskutiert. So reagierten Schwangere nach Applikation von Insulin mit einem SP-1 Abfall, der nach Tatra der Verschiebung des SP-1 vom mütterlichen Blut in ein anderes Kompartiment zuzuschreiben ist. Ebenso fiel der SP-1 Serumspiegel nach Verabreichung von hypertoner Glucoselösung ab (9, 10, 60, 61). Des weiteren ist bekannt, daß SP-1 zum Ende der Schwangerschaft in nicht unerheblichen Mengen (100 - 300 mg/Liter) im mütterlichen Serum nachzuweisen ist (60).

* In der Folge mit SP-1 benannt

Tatra stellte mit Hilfe der radialen Immundiffusion eine SP-1 Verlaufskurve normaler Schwangerschaften von der 20. bis zur 40. Schwangerschaftswoche auf (60). Die Konzentration von SP-1 steigt von der 20. Schwangerschaftswoche bis zur 37. Woche kontinuierlich an und bildet von da ein Plateau. Ein bis zwei Wochen nach der Geburt ist es im mütterlichen Blut nicht mehr nachweisbar (8).

Nach Untersuchungen von Towler und Horne (62) zeigten Patientinnen mit erniedrigtem Plazenta- und Fetalgewicht, ebenso Schwangere mit nachgewiesener intrauteriner Wachstumsretardierung, in 60 % der Fälle erniedrigte SP-1 Serumkonzentrationen (33, 62). Jeremovic bestätigte die Bedeutung des SP-1 bei Risikoschwangerschaften (38). Zwischen der 20. und der 40. Schwangerschaftswoche fanden sich bei Plazentainsuffizienz (z.B. bei Übertragung, EPH-Gestose) erniedrigte Werte. SP-1 war bei Zwillingschwangerschaften und bei Rh-Inkompatibilität erhöht.

SP-1 ist außerdem in ca. 80 % der Fälle mit trophoblastischen Tumoren, daneben in ca. 30 % der Fälle mit Tumoren des Darm, der Leber, des Magens und anderen im Serum nachweisbar (55, 65).

2. PATIENTENGUT, MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patientengut

Von 164 Schwangeren mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf wurden Serumproben entnommen, außerdem Seren von 54 Patientinnen mit Abortus imminens und von 42 Patientinnen, die mit dem Verdacht auf eine Extrauterin gravidität eingewiesen wurden, untersucht und die Meßergebnisse für SP-1 und HCG später mit den klinisch erhobenen Befunden verglichen. Zur Prüfung der Spezifität des Enzy-gnost (R) SP-1 Enzymimmunoassay wurden bei 64 gesunden Männern und nicht schwangeren Frauen im Alter zwischen 15 und 65 Jahren SP-1 Messungen vorgenommen.

2.2. Methodik und Material

2.2.1. Serumproben

Es wurden insgesamt 307 Serumproben untersucht.

Den Schwangeren mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf wurden vormittags 2 ml Venenblut abgenommen. Patientinnen mit Abortus imminens wurde Blut erstmals bei der Einweisung in die Klinik abgenommen. Weitere Abnahmen erfolgten während des Klinikaufenthaltes. Alle Proben wurden 5 Minuten bei 12000 r.p.m. zentrifugiert und bis zur Messung bei -25° aufbewahrt.

2.2.2. HCG-Radioimmunoassay

Die HCG-Messungen erfolgten radioimmunologisch, wobei als Tracer Jod 125-HCG (CR 11), als Antikörper Antibeta-HCG-Serono und als Standard das 2nd-IRP-HCG verwendet wurde. Der Intraassay VK wurde mit 9 %, der Interassay-VK mit 15 % bestimmt. Bemerkenswert erscheint die geringe Kreuzreaktion in der Schwangerschaft mit HLU (0,25 %), die vernachlässigbar ist, aber in der Schwangerschaftsdiagnostik nicht unbedeutend sein kann (28).

2.3. SP-1 Enzymimmunoassay

2.3.1. Testprinzip - SP-1 Enzymimmunoassay

Enzygnost (R) SP 1 ist ein Enzymimmunoassay zur in vitro-Bestimmung des schwangerschaftsspezifischen Glykoproteins im Serum nach dem Sandwich-Prinzip.

Während der ersten Inkubation bindet sich das im Serum vorhandene SP-1 an Antikörper, die an der Oberfläche von Kunststoffröhrchen fixiert sind. Nach Auswaschen werden in einer zweiten Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen SP-1 an die noch freien Antigen-Determinanten gebunden. Die überschüssigen Enzymkonjugierten Antikörper werden ausgewaschen, man bestimmt anschließend die gebundene Enzymaktivität. Die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen wird durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure unterbrochen. Die der Konzentration des SP-1 proportionale Farbintensität wird photometrisch bestimmt. Zur Auswertung dient eine über Standards erstellte Bezugskurve (Abb. 1).

Durch entsprechende Verdünnung des Serums ergeben sich folgende durch die Standards abgedeckte Meßbereiche:

1:2	Verdünnung	2 - 100 ng/ml
1:10	Verdünnung	10 - 500 ng/ml
1:100	Verdünnung	0,1 - 5 µg/ml

Die Nachweisgrenze liegt bei ca. 0,3 - 0,5 ng/ml (Konzentration im Testansatz)

2.3.2. Probenmaterial:

Serum, Plasma (Hitzeinaktivierung zerstört SP-1).

Alle Bestimmungen (Standards, Kontrollseren und Patientenseren) sind im Doppelansatz durchgeführt worden.

Reagenzien und Serumproben wurden vor Testbeginn auf +20°C bis + 25°C gebracht, Standards S 1 - S5 und Kontrollserum in je 500 µl dest. Wasser gelöst.

Nicht benötigte Reagenzien wurden bei +4°C bis +6° C gelagert.

2.3.3. Testdurchführung

1. Standards und Kontrollserum 1:10 und Patientenseren werden entsprechend den erwarteten SP-1 Konzentrationen (s. Meßbereiche) mit Inkubationsmedium verdünnt. Dabei muß auf gute Durchmischung geachtet werden.

2. In die Röhrchen 1 und 2 werden je 200 µl des verdünnten Standards S1, in Röhrchen 3 und 4 je 200 µl S2 usw. und in Röhrchen 11 und 12 je 200 µl verdünntes Kontrollserum pipettiert, ab Röhrchen 13 werden je 200 µl verdünnte Proben (Doppelbestimmung) eingefüllt; dabei muß darauf geachtet werden, daß keine Luftblasen entstehen.

3. Die Röhrchen werden mit selbstklebender Folie abgedeckt und unter Vermeidung von starker Luftzirkulation und direkter Sonneneinwirkung bei + 20°C bis + 25°C 2 Stunden inkubiert.

4. Nach 2 Stunden wird die selbstklebende Folie abgezogen, alle Röhrchen abgesaugt, ca. 2 ml verdünnte Waschlösung eingefüllt und nochmals abgesaugt. Der Waschvorgang wird insgesamt zweimal durchgeführt, danach wird noch einmal abgesaugt, um Reste der Waschlösung zu entfernen.

5. 200 µl Peroxidasekonjugat wird in Jedes Röhrchen eingefüllt. Es muß unbedingt vermieden werden, daß Luftblasen entstehen und daß die Röhrchenwände beim Pipettieren nicht benetzt werden.

6. Danach werden die Röhrchen mit neuer Selbstklebefolie abgedeckt und 2 Stunden + 10 Minuten bei + 20°C bis + 25°C inkubiert.

7. Nach zweistündiger Inkubationszeit wird die Folie entfernt, alle Röhrchen leergesaugt und wie oben beschrieben dreimal gewaschen und danach noch einmal abgesaugt.

8. Eine Chromogen-Pufferlösung wird vorbereitet, indem 10 ml Puffer-Substrat in eine Chromogen-Abfüllung gegeben werden.

9. In die Röhrchen wird dann je 200 µl der Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung eingefüllt.

10. Es wird mit neuer Folie abgedeckt und 30 ± 2 Minuten bei + 20°C bis + 25°C lichtgeschützt inkubiert.

11. Danach wird die Folie entfernt, 1000 μ l Stopplösung zugegeben, dabei der gleiche Zeittakt wie beim Dosieren der Chromogen-Lösung eingehalten und innerhalb einer Stunde gegen dest. Wasser bei 492 nm photometriert.

2.3.4. Auswertung

Nach Berechnen der Extinktionsmittelwerte wird die Bezugskurve auf Millimeterpapier erstellt (halblogarithmische Auftragung, Abszisse Konzentration in ng/ml; Ordinate Extinktion 0 - 2). Konzentrationen des verdünnten Kontrollserums und der verdünnten Proben werden an der Referenzkurve abgelesen (s. Abb. 1).

3. ERGEBNISSE

3.1. Meßergebnisse der Serumproben normaler Schwangerschaften

An Hand von 164 normalen Schwangerschaftsverläufen zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche wurde für SP-1 eine Normalwertkurve erstellt (Abb. 2). Aufgrund von Zyklusangaben und Ultraschalluntersuchungen war eine exakte Terminangabe eine weitere Voraussetzung für die Aufnahme in das Normalkollektiv. Im Gegensatz zu den Serumkonzentrationen von HCG (vgl. Abb.4) steigen die Werte kontinuierlich bis zur 15. Schwangerschaftswoche an.

3.2. Meßergebnisse der Serumproben von Schwangeren mit Abortus imminens und erhaltener Schwangerschaft

In den Abbildungen 3 und 4 sind die Serumkonzentrationen von 22 Schwangeren mit Abortus imminens Symptomatik zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche zusammengestellt, bei denen die Schwangerschaft erhalten blieb.

Bei diesen Schwangeren lagen alle Werte innerhalb der doppelten Standardabweichung vom Mittelwert für die entsprechende Schwangerschaftswoche. Die SP-1 Werte zeigten in aufeinanderfolgenden Messungen ansteigende Werte.

3.3. Meßergebnisse der Serumproben von Schwangeren mit Abortus imminens und nachfolgender Ausstoßung des Feten

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Serumkonzentration bei Schwangeren mit Abortus imminens zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche und nachfolgender Fehlgeburt.

Bei 30 von 32 Patientinnen, bei denen es zur Ausstoßung kam, lagen die SP-1 Werte unterhalb des Normalwertbereiches (2 s Bereich), bei 2 Patientinnen lagen die SP-1 Werte zunächst noch innerhalb des Normalwertbereichs, sie blieben dann konstant oder fielen in aufeinanderfolgenden Messungen ab.

25 von 26 Patientinnen mit derselben Symptomatik und ebenfalls nachfolgendem fatalen Ausgang der Schwangerschaft zeigten HCG-Werte unterhalb des Normalwertbereichs. Bei einer Patientin kam es 26 Stunden nach stationärer Aufnahme mit Blutungen zur Ausstoßung des Feten trotz normalen HCG-Wertes. Der entsprechende Wert für SP-1 bei derselben Patientin lag im pathologischen Bereich.

3.4. Meßergebnisse von Serumproben von Schwangeren mit der Verdachtsdiagnose Extrauterin gravidität

Es wurden 42 Patientinnen, die wegen der Verdachtsdiagnose Extrauterin gravidität zur stationären Abklärung eingewiesen wurden, untersucht. Bei 10 Patientinnen (s. Tab. 1) lag tatsächlich eine Extrauterin gravidität vor, die Amenorrhöedauer betrug 31 bis 45 Tage. Bei 6 Patientinnen handelte es sich um eine schmerzhaft intrauterine Frühschwangerschaft (51).

Bei allen Patientinnen konnte die Diagnose "Gravidität" durch HCG Radioimmunoassay und SP 1 Enzymimmunoassay gestellt werden. Der immunologische Schwangerschaftstest war nur bei 3 Patientinnen mit Extrauterin gravidität positiv, ebenso konnte dieselbe Diagnose nur in 3 Fällen durch klinische bimanuelle Untersuchung auf Anhieb gestellt werden.

4. DISKUSSION

4.1. Abortus imminens

Die Plazenta hat zwei prinzipielle Funktionen, einmal dient sie als Transferorgan für Stoffwechselprodukte, zum andern produziert und metabolisiert sie Hormone und Proteine, die für die Schwangerschaft wichtig sind, deren Funktion zum Teil bekannt, aber größtenteils noch völlig ungeklärt ist. In erster Linie werden diese Hormone bzw. Proteine oder Proteohormone durch den Synzytiotrophoblast gebildet. Schon lange bekannt sind das Humanchoriongonadotropin und das Humanplazentalaktogen. In neuerer Zeit wurden eine ganze Reihe "neuer Proteine" aus plazentarem Gewebe isoliert, charakterisiert, desweiteren wurde der Versuch unternommen, die Funktion dieser Proteine aufzuklären. Am längsten bekannt von den sog. schwangerschaftsspezifischen Plazentaproteinen ist das schwangerschaftsspezifische Protein Beta-1-Glykoprotein, auch kurz SP-1 genannt.

Während Struktur und Funktion des Humanchoriongonadotropin schon längere Zeit Gegenstand intensiver Forschung waren (Strukturaufklärung und Funktionsaufklärung), weiß man eigentlich über die Eigenschaften dieses eben genannten schwangerschaftsspezifischen Proteins (SP-1) relativ wenig. Bekannt sind sein Molekulargewicht und elektrophoretisches Verhalten. Des weiteren ist bekannt, daß es zum Ende der Schwangerschaft in nicht unerheblichen Mengen (100 - 300 mg/Liter) im mütterlichen Serum nachzuweisen ist. Es

werden diesem Protein auch immunsuppressive Eigenschaften nachgesagt (10). Diese Untersuchungen basieren aber letzten Endes auf in-vitro-Untersuchungen. Ob dieses Protein tatsächlich eine wesentliche Rolle in der Verhinderung der Abstoßung des fetalen Transplantates innehat, ist noch ungeklärt.

Unsere Untersuchungen sollten weniger diese naturwissenschaftlichen Fragestellungen beantworten, sondern in erster Linie klinische Anwendungsbereiche dieses Proteins kritisch aufzeigen.

Widersprüchliche Aussagen verschiedener Autoren (65) liegen über das Vorkommen von SP-1 bei gesunden männlichen und nicht schwangeren weiblichen Kontrollpersonen vor. Hudson u. Mitarb. fanden mit einem Radioimmunoassay, der in seiner Empfindlichkeit vergleichbar ist mit dem hier zur Anwendung gekommenen Enzymimmunoassay auch bei gesunden Männern und nicht schwangeren Frauen SP-1 im Serum. Wir konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. In unserem Kontrollkollektiv zeigten sich keine nachweisbaren SP-1 Konzentrationen. Wie Schulz-Larsen u. Mitarb. (57), Eiermann u. Mitarb. (18) gezeigt hatten, kann SP-1 als guter Verlaufspareter für die Prognose bei Patientinnen mit Abortus imminens betrachtet werden. Aufgrund der eingeschränkten Empfindlichkeit der in diesen Untersuchungen zur Anwendung gekommenen Immundiffusionsmethoden konnten aber nur gestörte Frühschwangerschaften ab der 8. Schwangerschaftswoche untersucht werden. In der jetzigen Untersuchung konnte die Empfindlichkeit der unteren Nachweisgrenze auf 1 ng SP-1/ml mütterliches Serum

gesenkt werden, so daß Schwangerschaften bereits ab der 6. Schwangerschaftswoche beurteilt werden können. Wie schon mit den einfachen Immundiffusionsmethoden gezeigt werden konnte, stellt die SP-1 Serumkonzentration einen verlässlichen Parameter dar. In den beiden genannten Untersuchungen konnte mit der Messung von SP-1 durch LC-Partigenplatten in 36 von 37 Fällen die Prognose nicht gestellt werden (18), Schulz-Larsen (57) konnte in 30 von 32 Fällen eine verlässliche Aussage über die Prognose der weiteren Schwangerschaft machen. In der vorliegenden Untersuchung waren in 52 von 54 Fällen verlässliche prognostische Aussagen zu machen.

4.2. Extrauterin gravidität

Die Abklärung der Extrauterin gravidität bietet dem Kliniker zweifellos immer noch eine Reihe von Problemen, da in einem hohen Prozentsatz Anamnese und klinische Parameter uncharakteristisch sind.

Die Ultraschalluntersuchung ist meist nur zum Ausschluß einer frühen intrauterinen Gravidität von Nutzen, die Diagnose Extrauterin gravidität wird aber letztendlich zumeist durch invasive Methoden gestellt.

Die Laparoskopie ermöglicht die Diagnostik einer ektopischen Schwangerschaft mit fast hundertprozentiger Sicherheit. Einschränkungen sind nur bei massiven, die Sicht versperrenden Adhäsionen zu erwarten (20, 59)

Die Literaturangaben über die Sicherheit der Douglaspunktion liegen bei 92 % (31).

Die Endometriumbiopsie hat ebenfalls einen festen Platz in der Reihe der diagnostischen Maßnahmen, obwohl es einen absolut spezifischen Endometriumbefund bei ektoper Schwangerschaft nicht gibt. In 19 % bis 70 % (32) findet sich eine hohe Decidua gravidatis ohne Zotten und ohne choriale Zellkomponente.

Unter den nichtinvasiven Methoden hat bisher nur die radioimmunologische HCG-Bestimmung für die Diagnose einer ektopen Schwangerschaft Bedeutung erlangt. Winter und Weiß (64) untersuchten 244 Patientinnen mit Extrauterin gravidität und fanden, daß die mittlere Ausscheidung von HCG im Harn 20 ± 13 % der Ausscheidung bei normaler Schwangerschaft betrug.

Danach scheint ein niedriger HCG-Serumspiegel sowie ein konstanter HCG-Titer im Urin typisch für eine Extrauterin gravidität zu sein (17, 41, 56).

Ein HCG-negatives Serum soll eine ektope Schwangerschaft ausschließen (17).

Khoo (41) und Kauppila (40) berichten aber über je eine Patientin mit Extrauterin gravidität, bei denen auch mit einem hochempfindlichen Radioimmunoassay kein HCG nachgewiesen werden konnte.

In unserer Untersuchung konnten wir bei allen Patientinnen mit ektoper Schwangerschaft erhöhte HCG-Spiegel nachweisen.

Der immunologische Schwangerschaftstest war nur bei 3 von 10 Patientinnen mit Extrauterin gravidität positiv. Dies ist auf die Funktion des Trophoblasten zurückzuführen, da die Höhe des Hormontiters weitgehend vom Grad der Devitalisierung und den nekrotischen Veränderungen des Trophoblasten abhängt (31, 32, 64).

In solchen Fällen kann daher der Versuch einer Differentialdiagnose mittels HCG-Bestimmung "zu früh" oder "zu spät" erfolgen (64).

Die herkömmlichen HCG-Bestimmungen sind zu zeitaufwendig. So dauerte unsere radioimmunologische HCG-Messung 48 Stunden. Gerade aber die Notfallsituation erfordert eine schnelle Diagnose.

Saxena (56) berichtet über eine HCG-Bestimmung mit Hilfe eines hochempfindlichen Radiorezeptorenassays, mit dem er innerhalb einer Stunde bei allen untersuchten Frauen eine ektope Schwangerschaft nachweisen konnte.

Andere Autoren (54) stellten dagegen bei der von Saxena angewandten Methode in 6 - 10 % der Fälle falsch negative Ergebnisse fest.

Nachdem HCG-negative Extrauteringraviditäten beschrieben worden sind (40, 41), geht die Suche nach Parametern weiter, mit denen man die übriggebliebene oder vorhergehende Trophoblastenaktivität nachweisen und mit deren Hilfe die Diagnose einer ektopen Schwangerschaft erleichtert werden könnte.

Verschiedene Autoren (40, 41) untersuchten SP-1 als Marker für die Diagnose einer Extrauteringravidität. So konnte Kauppila (40) durch eine SP-1 Radioimmunoassaybestimmung einige Fälle einer Extrauteringravidität nachweisen, die mit einem HCG-Test nicht zu bestimmen waren. In unserer Untersuchung konnte die Diagnose "Gravidität" bei allen Patientinnen durch HCG-Radioimmunoassay und SP-1 Enzymimmunoassay gestellt werden.

Der Enzymimmunoassay hat sich als ein verlässlicher Parameter in der Diagnostik der Extrauteringravidität erwiesen. Der Meßbereich liegt zwischen 1 und 50 ng/ml, die Meßzeit beträgt 5 Stunden. Serumkreuzreaktionen sind nicht bekannt.

Das Ergebnis steht bei vergleichbarer Empfindlichkeit zu der radioimmunologischen HCG-Messung innerhalb kurzer Zeit zur Verfügung und ist somit gerade für die Notfallsituation geeignet.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden Seren von 54 Patientinnen mit Abortus imminens, nachdem zunächst für HCG und SP-1 eine Normalwertkurve mit Serumproben von 164 komplikationslosen Schwangerschaftsverläufen zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche erstellt wurde. Außerdem wurde bei 42 Patientinnen, die mit Verdacht auf Extra-uterin gravidität eingewiesen wurden, Serumproben entnommen und die Meßergebnisse für SP-1 und HCG später mit den klinisch erhobenen Befunden verglichen.

Bei 22 Patientinnen mit Abortus imminens blieb die Schwangerschaft erhalten, es kam nicht zur Ausstoßung. Bei diesen Schwangeren waren die SP-1 Werte alle innerhalb des Normalwertbereichs und zeigten ansteigende Werte in aufeinanderfolgenden Messungen. Bei der radioimmunologischen HCG-Messung ergaben sich identische Ergebnisse.

Bei 30 von 32 Patientinnen, bei denen es zur Ausstoßung kam, lagen die SP-1 Werte unterhalb des Normalwertbereichs. Auch hier entsprachen die HCG-Ergebnisse den SP-1 Messungen.

Somit konnte gezeigt werden, daß beide Parameter nahezu identische Ergebnisse bezüglich der Prognose bei Abortus imminens erbrachten.

42 Patientinnen wurden wegen der Verdachtsdiagnose Extrauterin-gravidität eingewiesen und untersucht. Bei 10 Patientinnen lag tatsächlich eine Extrauterin-gravidität vor, bei 6 Patientinnen handelte es sich um eine schmerzhaft intrauterine Frühschwangerschaft. Der immunologische Schwangerschaftstest war nur bei 3 Patientinnen mit Extrauterin-gravidität positiv, ebenso konnte dieselbe Diagnose nur in 3 Fällen durch klinische bimanuelle Untersuchung auf Anhieb gestellt werden.

Gerade in Notfallsituationen zeigte sich der SP-1 Enzymimmunoassay der radioimmunologischen HCG-Bestimmung überlegen. Die Meßzeit für SP-1 beträgt 5 Stunden im Vergleich zu 48 Stunden für die radioimmunologische HCG-Messung.

Abschließend wäre zu sagen, daß der Einsatz biochemischer Parameter in der Beurteilung der bedrohten Frühschwangerschaft bei Abortus imminens nur noch einen begrenzten Einsatzbereich hat, in der Diagnostik der Extrauterin-gravidität und in der Frühdiagnostik einer Gravidität aber sehr wertvoll ist, wobei die Enzymimmunoassaytechnik der radioimmunologischen wegen der Praktikabilität überlegen ist.

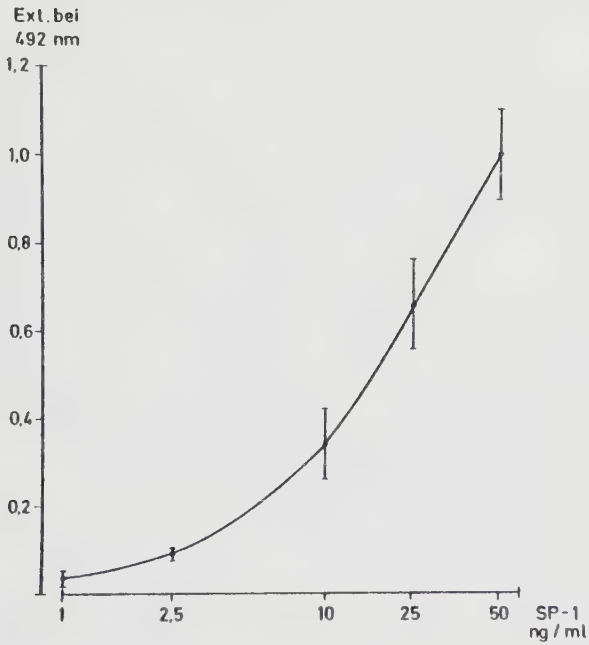


Abb. 1: Aus 12 Ansätzen gemittelte Bezugskurve zur quantitativen enzymimmunologischen Bestimmung von SP-1 im Serum (= $\pm$ s)

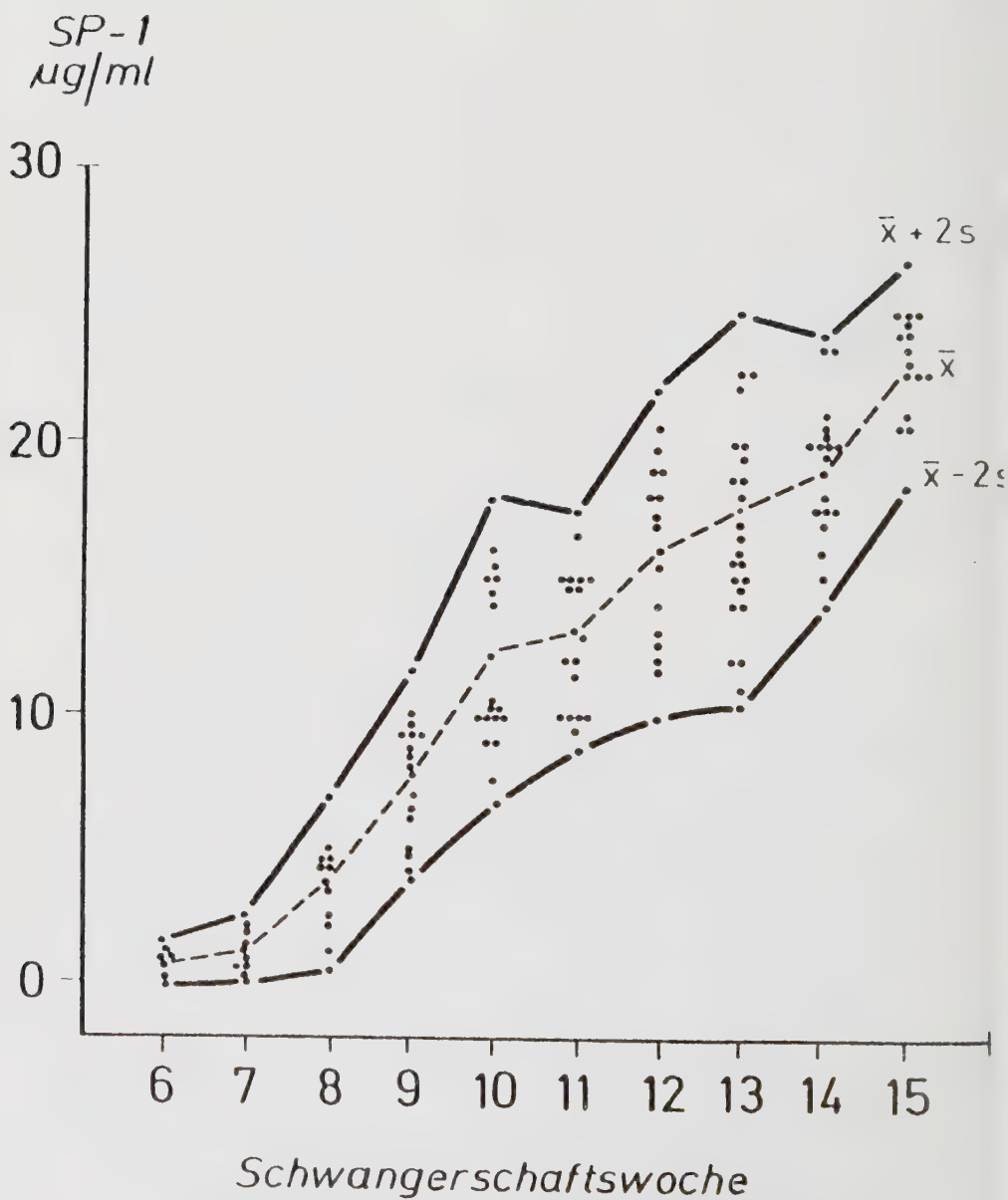


Abb. 2: Normalkurve für SP-1 Meßwerte von 164 Schwangerschaftsverläufen zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche

SP-1
1g/ml

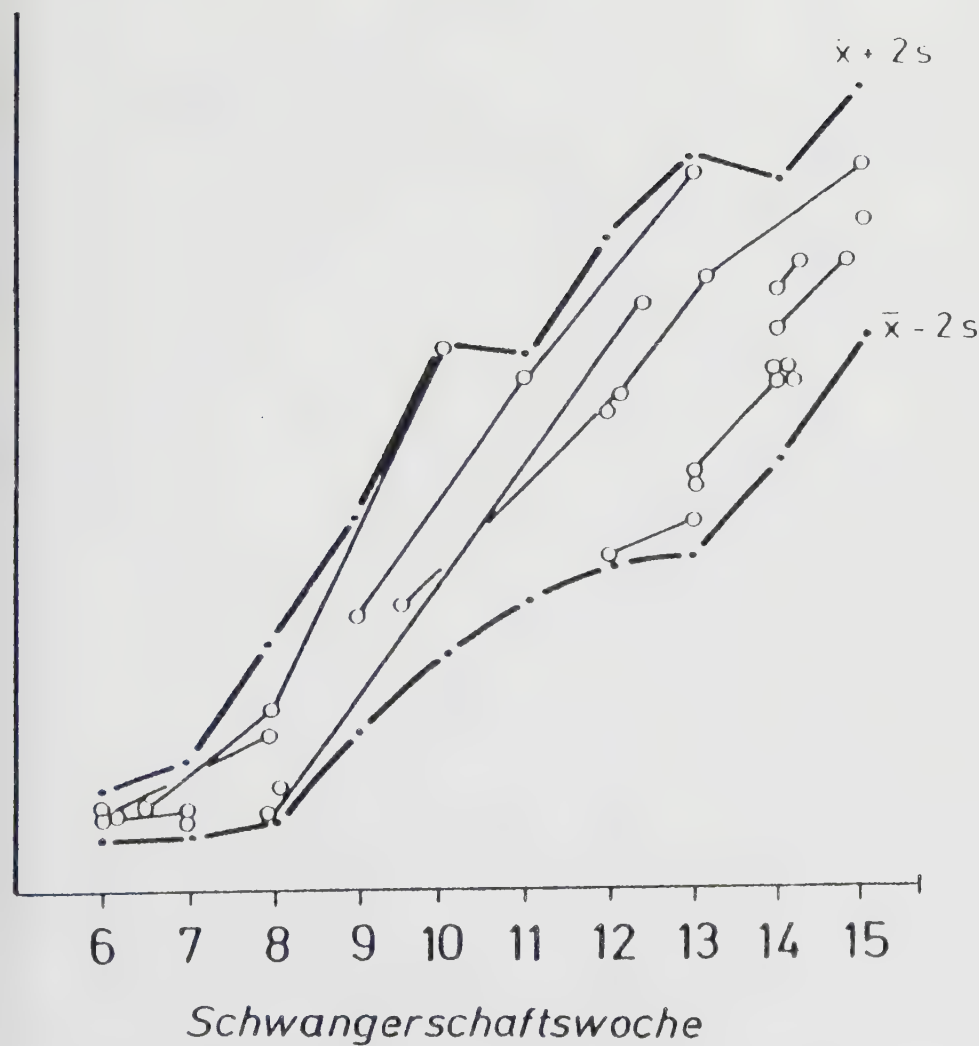


Abb. 3: SP-1 Serumkonzentration von 22 Schwangeren mit Abortus imminens Symptomatik zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche, bei denen die Schwangerschaft erhalten blieb

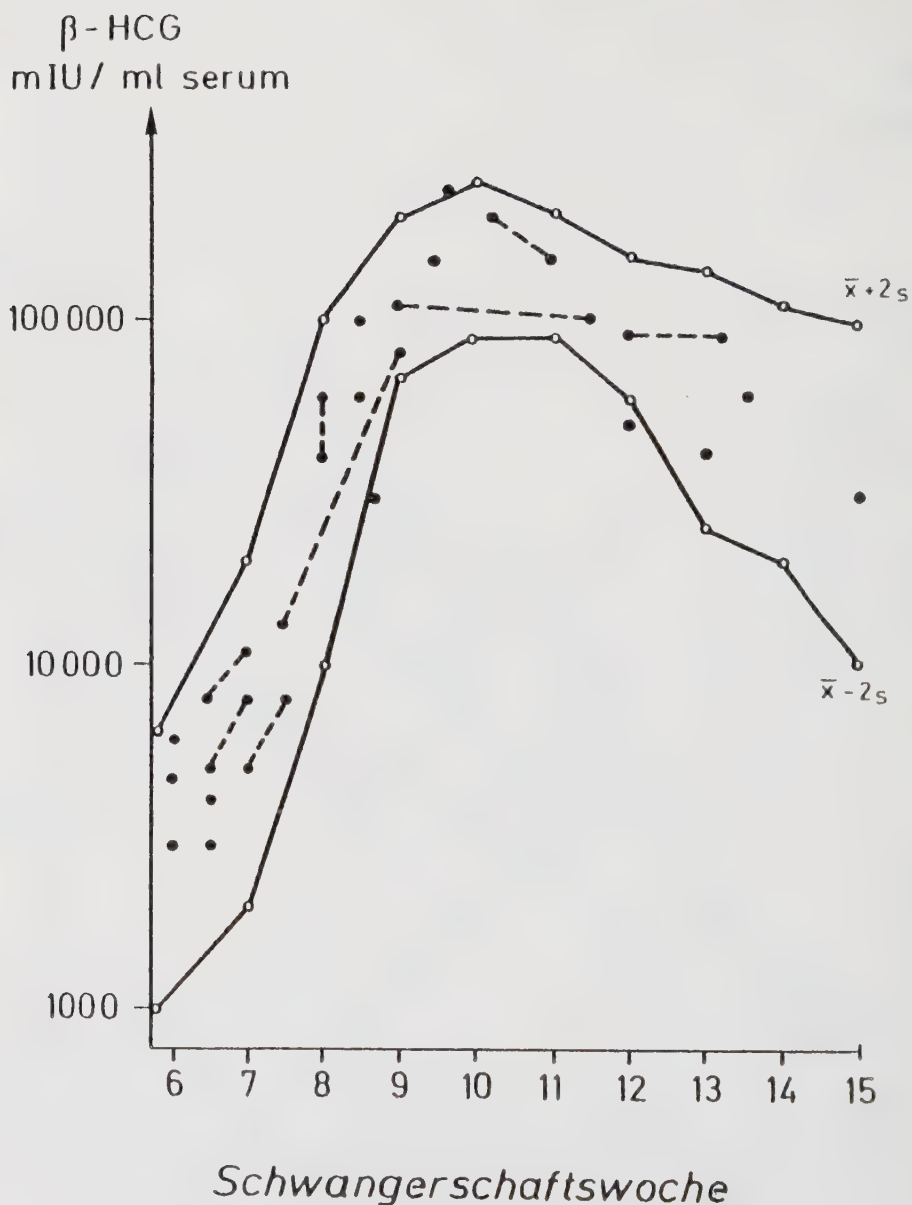


Abb. 4: HCG-Serumkonzentration von 22 Schwangeren mit Abortus imminens Symptomatik zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche, bei denen die Schwangerschaft erhalten blieb

SP-1
 $\mu\text{g/ml}$

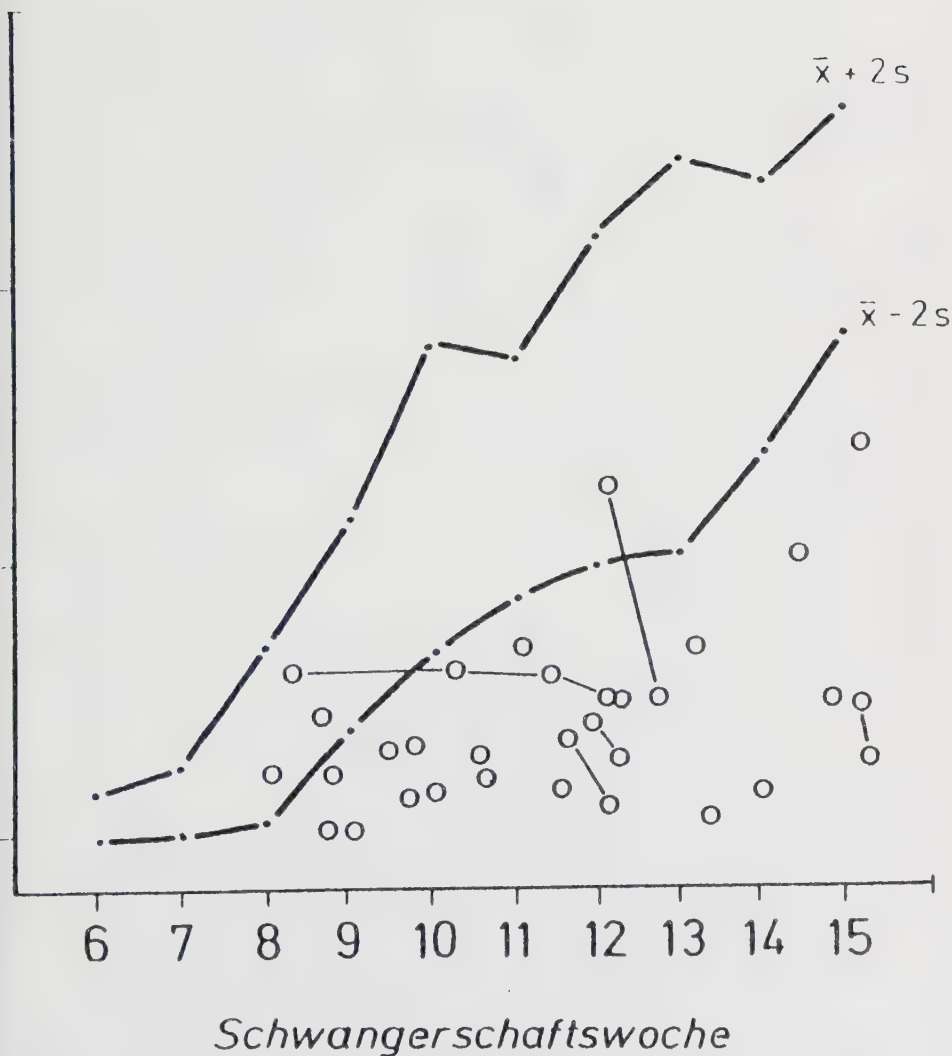


Abb. 5: SP-1 Serumkonzentration von 32 Patientinnen mit Abortus imminens Symptomatik zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche und nachfolgender Fehlgeburt

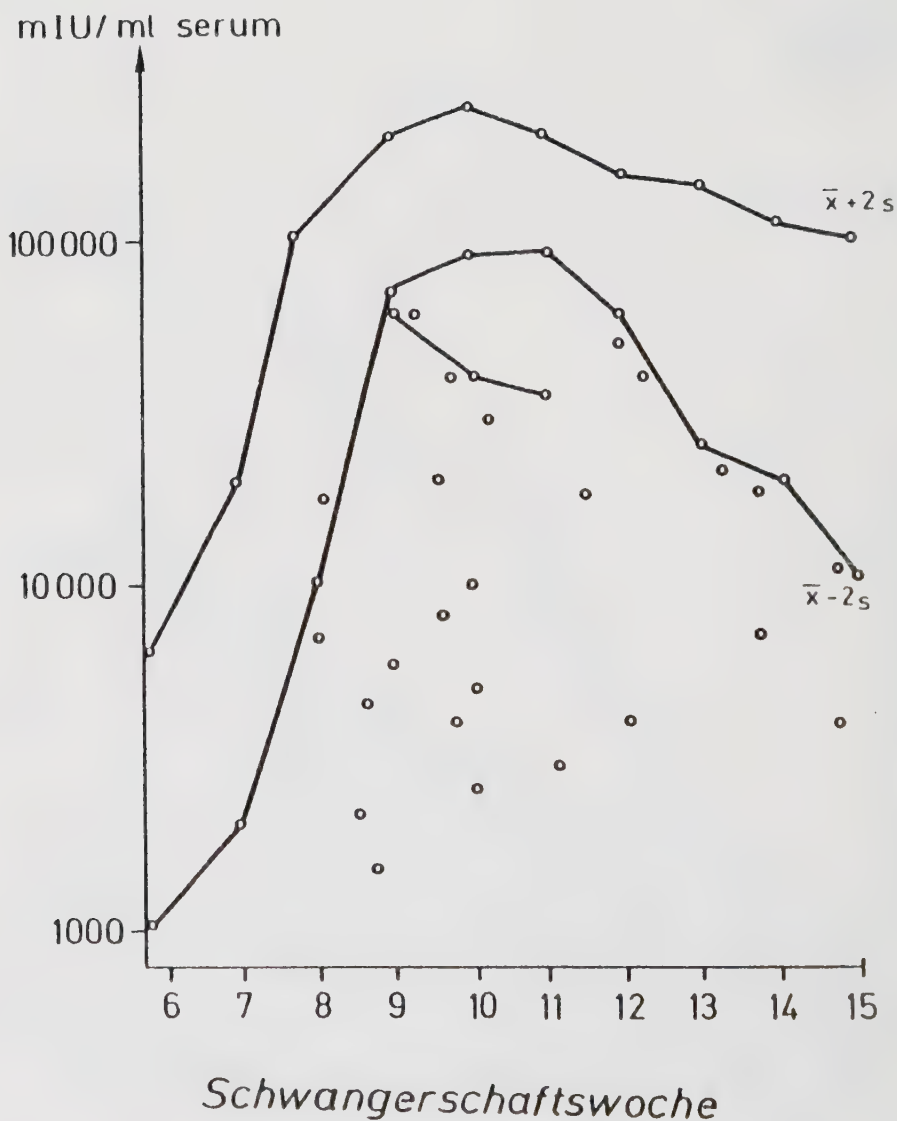


Abb. 6 : HCG-Serumkonzentration von 32 Patientinnen mit Abortus imminens Symptomatik zwischen der 6. und 15. Schwangerschaftswoche und nachfolgender Fehlgeburt

	negativ *	positiv
Extrauteringravidität	32	10
klinischer Befund	39	3
invasive Untersuchung	32	10
Schwangerschaftstest	39	3
SP-1 Enzymimmunoassay	26	16
HCG-Radioimmunoassay	26	16
Amenorrhoeedauer (Tage)	35-56	31-45

* extra- oder intrauterine Gravidität

Tab. 1: SP-1 im Vergleich zu anderen klinischen Parametern

LITERATUR

1. Anthony, F., Masson, G.M., Wood, P.:
The radioimmunoassay of a pregnancy specific beta 1 glycoprotein in plasma as a pregnancy test for subfertile women.
Brit. J. of Obst. and Gynaec., June 1980, Vol. 87
2. Bauer, H.M., H. Bohn:
Schwangerschaftsspezifische und schwangerschaftsassozierte Proteine in der Diagnostik und Verlaufskontrolle maligner Erkrankungen.
Klin. Wschr. 56 (1978) 531 - 577
3. Behringwerke:
Reagenzien zur Bestimmung von SP 1-Glykoprotein
4. Bellmann, O., N. Lang, M.P. Baur:
Die diagnostische Bedeutung von HPL, SP 1 und AFP bei intrauteriner Wachstumsretardierung.
Fortschr. Med. 95 (1977) 107
5. Berle, P., K. Behnke:
Besitzt die mütterliche HPL-Serumkonzentration beim Abortus imminens eine prognostische Aussage ?
Z. Geburtshilfe u. Perinat. 181 (1977) 211
6. Berry, G.M., Thomson, I.D.:
The radioreceptor assay for HCG in ectopic pregnancy.
Obst. Gynecol. 50 (1977) 401
7. Bohn, H.:
Nachweis und Charakterisierung von Schwangerschaftsproteinen in der menschlichen Plazenta sowie ihre quantitative immunologische Bestimmung im Serum schwangerer Frauen.
Arch. Gynäk. 210 (1971) 440
8. Bohn, H.:
Isolierung und Charakterisierung des schwangerschaftsspezifischen Beta-1-Glykoproteins.
Blut, 21 (1972) 292
9. Bohn, H.:
Detection, Characterization and Diagnostic Significance of Human Pregnancy-Associated Glycoproteins.
Blut, Band 26 (1973) 205

10. Bohn, H., H. Sedlacek:
Eine vergleichende Untersuchung von plazentarspezifischen
Protein beim Mensch und subhumanem Primaten.
Arch. Gynäk. 220 (1975) 105
11. Bohn, H., W. Becker:
Schwangerschaftsassozierte Proteine und ihr diagnostische
Bedeutung.
Laboratoriumsblätter 26 (1976) 21
12. Braunstein, G.D., Karow, W.G. et al.:
First-trimester chorionic gonadotropin measurement as an aid
in the diagnosis of early pregnancy disorders.
Am. J. Obst. Gynecol. 131 (1978) 25
13. Braunstein, G.D., Vaitukaitis, J.L. et al.:
Ectopic production of human chorionic gonadotropin by
neoplasms.
Am. Intern. Med. 78 (1973) 39
14. Chapman, M.G., W.R. Jones:
Pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein (SP 1) in normal and
abnormal pregnancy.
Aus. N.I.J. Obstet. Gynaec. 18 (1978) 172
15. Chen, H.L., Hodgen, G.D. et al.:
Evidence for a gonadotropin from non-pregnant subjects that
as physical, immunological, and biological similarities to
human chorionic gonadotropin.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71 (1976) 2885
16. Dericks-Tan, J.C.E., H.D. Taubert:
Die Anwendung eines schnellen Radioimmunnachweises für HCG bei
der Diagnose der normalen und gestörten Frühschwangerschaft.
Arch. Gynäk. 224 (1977)
17. Dhont, M., Serreyn, R. et al.:
Serum-chorionic-gonadotropin assay and ectopic pregnancy.
Lancet 1 (1978) 559
18. Eiermann, W., A. Link:
Prognostische Aussagekraft mütterlicher Beta-1-Glykoprotein
(SP 1)-Serumkonzentrationen mit LC-Partigen-Platte beim Abortus
imminens in der Frühschwangerschaft.
19. Eiermann, W., H. Groh:
Unveröffentlichte Ergebnisse.

20. Frangenheim, H., Turauli, I.:
Die Vorteile der Kuldoskopie und der Laparoskopie bei der
Diagnose der Extrauterin gravidität.
Geburtsh. u. Frauenheilk., 24 (1964) 474

21. Gerhard, I., B. Runnebaum:
Aussagewert von HCG-, HPL-, Progesteron- und Östriol-Bestimmun-
gen bei Frauen mit drohender Fehlgeburt.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 38 (1978) 785

22. Gordon, Y.B., J.G. Grudzinskas, D. Jeffrey, T. Chard:
Concentration of pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein in
maternal blood in normal pregnancy and in intrauterine growth
retardation.
Lancet 3 (1977) 331

27. Grenner, G.:
Enzymimmunoassay zur Bestimmung des schwangerschaftsspezifischen
Beta-1-Glykoproteins (SP 1).
Fresenius Z. Anal. Chem. 290 (1978) 99

28. Gruenberg, W., Leodolter, S., Spohn, J.:
The "LH/HCG-Test" a valuable aid in the diagnosis of tubal
pregnancy.
Gynecol. Invest. 9 (1978) 150

29. Grudzinskas, J.G., P.G. Evans:
Pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein in fetal and maternal
Compartments.
Obstetrics and Gynecology, 52 (1978)

30. Grudzinskas, J.G., E. Alenton, Y.B. Gordon, I.M. Kelso,
D. Jeffrey, O. Sobdwale, T. Chard:
Circulating levels of pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein in
early pregnancy.
Brit. J. of Obstetrics and Gynaec. 84 (1978) 742

31. Halpin, T.F.:
Ectopic pregnancy: The problem of diagnosis.
Amer. J. Obst. Gynec. 106 (1970) 227

32. Haselhorst, G.:
Die ektopische Schwangerschaft.
Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. IX, 1953

33. Horne, G.H.W., C.M. Towler, R.G.P. Pugh-Humphreys, A.W. Thomson,
H. Bohn:
Pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein - a product of the
syncytiotrophoblast.
Experimenta 32 (1976) 1197

34. Horne, C.H.W., C.M. Towler, V. Jandial:
Pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein in early pregnancy.
Lancet 26 (1977) 707
35. Hutchins, C.J.:
A sensitive hemagglutination assay of human chorionic gonadotropin in the diagnosis of ectopic pregnancy.
Obstetrics and Gynecology, 52 (1978)
36. Jandial, V., D.M. Campbell, C.M. Towler, I. Mac Gillivray, C.H.W. Horne:
Pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein - an indicator of placental function.
Brit. J. of Obstetrics and Gynaec. 84 (1977) 76
37. Jandial, V., C.M. Towler, C.H.W. Horne:
Plasma pregnancy specific Beta-1-Glycoprotein in complications of early pregnancy.
Brit. J. of Obstetrics and Gynaec. Nov. 85 (1978) 832
38. Jevremovic, M.: Poljakovic, L.J.:
Beta 1-Glykoprotein (SP-1)-Bestimmung als Indikator bei Risikoschwangerschaft.
Laboratoriumsblätter 27 (1977) 156
39. Kaminska, J., J. Calvert, S.W. Rosen:
Radioimmunoassay of "Pregnancy-specific"-Beta-1-Glycoprotein (SP 1).
Clin. Chem. 25 (1979) 577
40. Kauppila, A, Rantakylä, P., Sempflä, M.:
Trophoblastic Markers in the differential diagnosis of ectopic pregnancy.
Obstetrics and Gynecology, 55 (1980)
41. Khoo, S.K.:
Measurement of the beta-subunit of chorionic gonadotropin in uncomplicated, complicated and molar pregnancies.
Aust. NZ J. Obstet. Gynecol. 17 (1977) 137
42. Klopfer, A., T. Chard:
Placental Proteins.
Springer Verlag, 1979
43. Knapstein, P.:
Hormonale Überwachung der bedrohten Schwangerschaft (Diagnostik und Therapie).
Münch. Med. Wschr. 26 (1980) 122

44. Lorenz, R.P., Work, B.A.:
A radioreceptorassay for human chorionic gonadotropin in
normal and abnormal pregnancies.
Am. J. Obstet. Gyn. 134 (1979) 471
46. Mac Donald, D.J., A. Belfield:
The Quantitation of Pregnancy-specific Beta-1-Glykoprotein by
enzyme linked immunoassay.
47. Mandelin, M., E.M. Rutanen, M. Seppälä:
Pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein and chorionic gonado-
tropine levels after first trimester abortions.
Obstetrics and Gynecology, 52 (1978)
48. Mann, K. et al.:
Methodological aspects in the determination of human chorionic
gonadotropin and its subunits.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18 (1980)
49. Melchert, F.:
Biochemisch-immunologische Möglichkeiten der Schwangerschafts-
überwachung.
Thieme Copythek, 1978
50. Müller, H.:
Der Enzymimmunassay - ein Test mit Zukunft.
Ärztliche Praxis 31 (1979)
51. Richter, K.:
Laparoskopische Befunde bei schmerzhafter Frühschwangerschaft.
Wien. Med. Wschr. 112. Jahrg. Nr. 40 (1962) 753
52. Rosal, R.P., Saxena, B.A. Landesmann, R.:
Application of a radioreceptorassay of human chorionic gonado-
tropin in the diagnosis of early abortion.
Fertil. Steril. 26 (1975) 1105
53. Rosen, S.W., Kaminska et al.:
Human fibroblasts produce "pregnancy specific" beta 1-glyco-
protein in vitro.
Am. J. Obstr. Gynecol. 134 (1979) 734
54. Roy, S., T.A. Klein:
Diagnosis of pregnancy with a radioreceptor assay for HCG.
Obstetrics and Gynecology, 50 (1977)
55. Rutanen, E.M., Seppälä, M.:
The HCG-beta subunit radioimmunoassay in nontrophoblastic
gynecologic tumors.
Cancer 41 (1978) 692

56. Saxena, B.J., R. Landesman:
The use of a radioreceptorassay of human chorionic gonadotropine for the diagnosis and management of ectopic pregnancy. Fertility and Sterility, 26 (1975)
57. Schultz-Larsen, P., J.B. Hertz:
The predictive value of pregnancy-specific Beta-1-glycoprotein (SP -1) in threatened abortion.
Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 815 (1978) 213
58. Searle, F., B.A. Leake et al.:
Serum-SP 1-pregnancy-specific Beta-1-glycoprotein in chorio-carcinoma and other neoplastic diseases.
Lancet 1 (1978) 579
59. Strigl, R., H.P. Krieglsteiner:
Diagnostik der Extrauterin gravidität.
Bayerisches Ärzteblatt 3/80
60. Tatra, G., G. Breitenacker, W. Gruber:
Serum-concentration of pregnancy-specific Beta-1-glycoprotein (SP 1) in normal and pathologic pregnancies.
Arch. Gynäk. 217 (1979) 383
61. Tatra, G.:
Schwangerschaftsspezifisches Protein SP 1: Neue klinische Aspekte.
Arch. Gynäk. 219 (1975) 103
62. Tempfer, J., G. Tatra, H. Fröhlich:
Zur Diagnostik der Plazentafunktion mit besonderer Berücksichtigung des schwangerschaftsspezifischen Proteins SP 1.
Fortschr. Med. 95, Nr. 13 (1977)
63. Towler, C.M., C.H.W. Horne, V. Jandial, D.M. Campbell, I. Mac Gillivray:
Plasma levels of pregnancy-specific Beta-1-Glycoprotein in normal pregnancy.
Brit. J. of Obstetrics and Gynaec. 83, 775 f. (1976)
64. Wide, L.:
Early diagnosis of pregnancy.
The Lancet, October 25, 1969
65. Winter, R., P.A.M. Weib:
Die Choriongonadotropinausscheidung bei Extrauterin gravidität.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 35 (1975) 880 - 883

66. Hirz, H.:
Serum concentration of SP 1 in healthy, non-pregnant
individuals, and in patients with nontrophoblastic malignant
Neoplasma.
Arch. Gynecol. 227, 1-6 (1979)
67. Ylikorkala, O., Siljander, M., Huhtaniemi, I., Kauppila, A.,
Seppälä, M.:
Trophoblastic Markers in Women Using Intrauterine
Contraception.
Obstetrics and Gynecology, Vol. 55, No. 3, March 1980

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. K. Richter für die großzügige Bereitstellung des Arbeitsplatzes bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Eiermann für die Überlassung des Themas sowie für seine stets freundliche Art, in der er mir bei auftretenden Schwierigkeiten mit Rat und Tat zur Seite stand.

Dankenswerterweise wurden die HCG-Festimmungen im Labor von Dr. Mann in der Medizinischen Klinik II im Klinikum Großhadern durchgeführt.

L e b e n s l a u f

Ich, Karl Sterzik, wurde am 13.08.1950 in Neudek, in der CSSR geboren.

Vater: Walter Sterzik, selbständiger Kaufmann

Mutter: Thusnelda Sterzik, geb. Endisch, Hausfrau

Schulbildung:

1956 Eintritt in die Volksschule in Neudek

1965 Eintritt in die Lehre als Chemielaborant

1967 Übersiedlung in die Bundesrepublik

1967-1968 Förderschule in Vaihingen

1968 Chemielaborantenlehre und gleichzeitig Vorbereitung aufs Abitur

1972 Eintritt ins Klenze-Gymnasium in München

1973 Abitur am Klenze-Gymnasium

1.07.1973-30.09.1974 Grundwehrdienst

Hochschulstudium:

Wintersemester 1974/75 Immatrikulation für das Studienfach Chemie an der LMU-München

Sommersemester 1975 Immatrikulation für das Studienfach Medizin an der LMU

1977 Physikum

1978 Staatsexamen 1. Teil

1980 Staatsexamen 2. Teil

1981 Staatsexamen 3. Teil

